INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº86

BUSCA REALIZADA EM 4 DE AGOSTO DE 2020

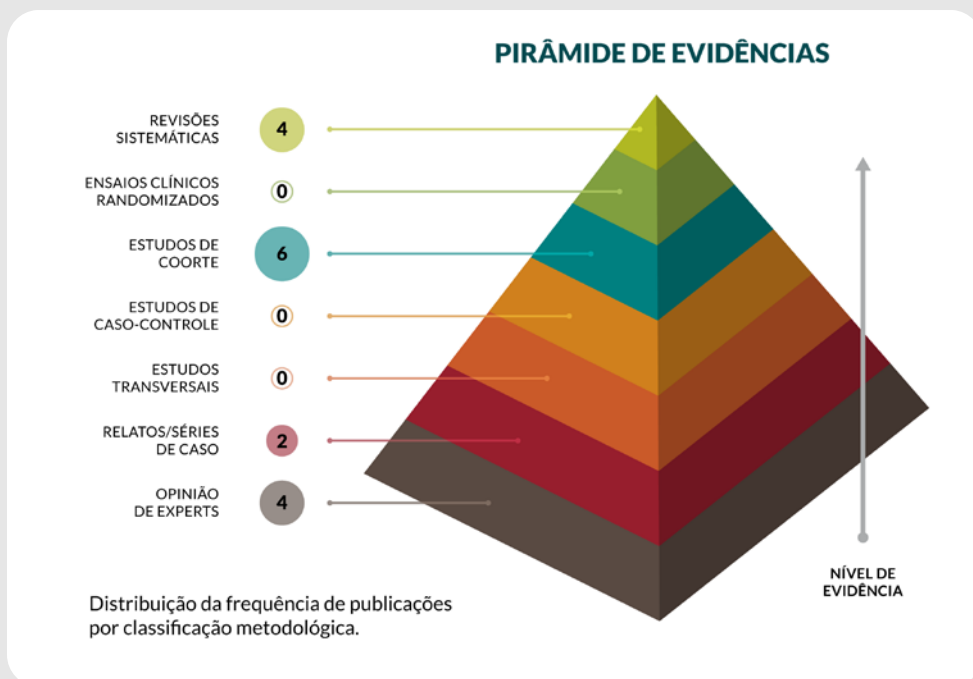
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 16 ARTIGOS E 13 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE\ COREIA DO SUL

O uso de corticosteroides em infecções críticas por coronavírus, incluindo a SARS, a MERS ou a COVID-19, tem sido controverso. Neste artigo, os autores fazem uma avaliação crítica sobre a qualidade metodológica das metanálises publicadas sobre o uso de corticosteroides no tratamento dessas infecções, e alertam sobre os riscos de conclusões enganosas, com importantes consequências terapêuticas. Em seguida, avaliam as evidências da eficácia dos corticosteroides na redução da mortalidade em pacientes adultos internados com infecções por coronavírus (SARS, MERS e COVID-19). Por meio de buscas em quatro bases de dados (PubMed, MEDLINE, Embase e *Web of Science*), e após seleção e triagem dos artigos, os autores identificaram 08 estudos (4051 pacientes) publicados até 25 de abril de 2020 que relataram associações entre uso de corticosteroides e mortalidade no tratamento de SARS/MERS/COVID-19. Entre esses estudos selecionados, 3416 pacientes foram diagnosticados com SARS, 360 pacientes com MERS e 275 com COVID-19; 60,3% dos pacientes receberam corticosteroides. As metanálises, incluindo todos os estudos, não mostraram diferenças gerais em termos de mortalidade (OR 1,152, IC 95% 0,631–2,101 no modelo de efeitos aleatórios, $p = 0{,}645$). No entanto, os autores alertam que essa conclusão pode ser tendenciosa, porque, em alguns estudos, os pacientes do grupo corticosteroide apresentaram sintomas mais graves do que os do grupo controle. Por outro lado, quando a metanálise foi realizada restringindo apenas os estudos que usaram o ajuste apropriado (por exemplo, tempo, gravidade da doença), houve uma diferença significativa entre os dois grupos (HR 0,378, IC 95% 0,222–0,646 nos efeitos aleatórios modelo, $p < 0{,}0001$). Embora não houvesse diferença na mortalidade quando os esteroides eram usados em casos graves, havia uma diferença entre o grupo com mais doenças subjacentes (OR 3.133, IC 95% 1.670–5.877, $p < 0.001$). Segundo os pesquisadores, os resultados dessa revisão sugerem que existe uma relação entre o uso de corticosteroides e melhores desfechos clínicos, especialmente observada em estudos bem controlados, mesmo que esses estudos não tenham sido ensaios clínicos randomizados. Alertam que a maioria dos estudos sobre o tema iniciou o uso de corticosteroides tardiamente em indivíduos mais severamente afetados, indicando claramente um viés de seleção. Informam que o uso desses estudos de baixa qualidade em uma revisão sistemática pode gerar enganos e influenciar as estratégias de tratamento. Defendem que os resultados de alta qualidade e os estudos incluídos nessa revisão, que foram ajustados para fatores de confusão e comorbidades, mostraram relações significativas entre o uso de esteroides e melhores desfechos clínicos na infecção crítica por coronavírus. Concluem, por fim, que o uso de esteroides deve ser considerado na infecção por coronavírus, incluindo a COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 13 de 16 critérios listados. Como limitações metodológicas, foi observado que: não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão; os autores não forneceram uma lista dos estudos excluídos, contudo informaram o número de estudos excluídos e justificaram as exclusões; por fim, não há informação sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos.

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE\ ESPANHA

Trata-se de uma revisão sistemática que buscou avaliar o efeito da cloroquina e hidroxicloroquina (HCQ) para tratamento da COVID-19. Após a busca, foram incluídos 7 estudos, com um total de 1.358 pacientes, dos quais apenas três foram utilizados na metanalálise, sendo dois ensaios clínicos e um estudo observacional. Assim, os resultados foram apresentados de acordo com diversas variáveis, sendo elas: i) tempo de normalização da temperatura corporal: baixo grau de certeza, foi observada uma melhora desse parâmetro no grupo HCQ, em comparação com outros tratamentos de um dia médio (2,2 ± 0,4 dias),comparado ao grupo controle (3,2 ± 1,3 dias); ii) alívio da tosse: grau muito baixo de certeza, foi encontrada uma melhora significativa em um único estudo, no grupo HCQ (2,0 ± 0,2 dias) em comparação ao grupo controle (3,1 ± 1,5 dias); iii) morte ou progressão para doença grave: baixo grau de certeza e grau de heterogeneidade moderado (I^2 = 59%), não foi observada diferença entre os dois braços [OR 1,37 (IC 95% 0,09 a 21,97)]; iv) progressão radiológica: em termos de pneumonia ou dano pulmonar, o tratamento com HCQ resultou em uma diminuição significativa na progressão radiológica [OR 0,31 (0,11 a 0,9)], com baixa heterogeneidade entre os estudos (I2 = 16%) e com *n* = 46 no grupo HCQ e no grupo controle/tratamento padrão; v) tempo para negativação viral, seguida de recorrência da positividade da PCR: baixa confiança nos resultados, foi encontrado um caso de recorrência 8 dias após o primeiro teste, após a negativização no dia 6, no ensaio publicado por Gautret *et al.* e; vi) segurança: heterogeneidade muito baixa (I^2 = 0%), não foram observadas diferenças significativas entre os dois braços (controle e HCQ) em relação ao aparecimento de efeitos adversos [OR 2,19 (0,59 a 8,18)]. Além disso, os autores completaram os dados com um levantamento bibliográfico a respeito dos ensaios clínicos em andamento e concluem que, tendo em vista as evidências mais atualizadas e as recomendações das diferentes agências reguladoras, e que os ensaios clínicos não começarão a dar resultados antes do final do primeiro semestre de 2020, conclui-se que, neste momento, seria conveniente, seguindo as indicações da Agência Espanhola de Medicamentos, que se use cloroquina/hidroxicloroquina em pacientes com doença leve/moderada e, especialmente, com fatores de risco para uma má evolução. Também é dada ênfase especial à necessidade de permanecer atento aos resultados dos ensaios clínicos em andamento que podem modificar essa conclusão.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews* , o estudo contemplou 14 de 16 critérios listados. Foram limitações do estudo: não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão e não há lista de estudos excluídos nem justificativas para possíveis exclusões. Deve-se apontar que esta revisão incluiu estudos publicados até 28 de Abril de 2020 e os ensaios clínicos que os autores mencionam cujos resultados devem ser analisados, já foram publicados desde então e não foram incluídos, considerando a temporalidade.

ANTIRREUMÁTICOS

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE\ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E CANADÁ*

Antirreumáticos: Antimaláricos (hidroxicloroquina e cloroquina), Inibidores de IL-6 (tocilizumab, siltuximab), Glicocorticoides, Inibidor de IL-1 (Anakinra), Imunoglobulina intravenosa, Baricitinib. Foi realizada revisão sistemática e metanálise para avaliar as terapias contra doenças antirreumáticas que estão sendo usadas para tratar a COVID-19 e suas complicações. Foi realizada uma busca nos bancos de dados já publicados e pré-impressos em todos os idiomas. Os estudos incluídos descreveram um ou mais resultados clínicos relevantes em cinco ou mais pessoas infectadas com SARS-CoV-2, que foram tratadas com terapia anti-reumática entre 01/01/2020 e 29/05/2020. Os artigos foram examinados por pares, os quais também extraíram os dados e avaliaram o risco de viés. Foi feita metanálise de tamanhos dos efeitos usando os modelos de efeitos aleatórios, quando possível. Foram identificados 3.935 artigos, dos quais 45 foram incluídos (4 ensaios clínicos randomizados, 29 estudos de coorte e 12 séries de casos). Todos os estudos avaliaram pacientes hospitalizados. Dos 45 artigos, 29 já estavam publicados em revista revisada por pares. Em uma metanálise de três estudos de coorte com baixo risco de viés, o uso de hidroxicloroquina associado à mortalidade não foi significativo (HR = 1,41, 95% IC = 0,83–2,42). A metanálise de dois estudos de coorte com algumas restrições/alto risco de viés, o uso de anakinra foi associado à menor mortalidade (HR combinada = 0,2, 95% IC = 0,1–0,4). As evidências foram inconclusivas em relação a outras terapias contra doenças antirreumáticas e a maioria dos outros estudos teve um alto risco de viés. Os autores concluem que por meio desta revisão sistemática e metanálise, o uso de hidroxicloroquina não foi associado a benefícios ou danos em relação à mortalidade por COVID-19. A evidência que apoia o efeito de outras terapias contra doenças antirreumáticas no COVID-19 ainda é inconclusivo. Nesse sentido, eles sugerem que terapias contra doenças antirreumáticas devem ser investigadas em ensaios clínicos randomizados e que os médicos devem ser cautelosos ao oferecer terapias antirreumáticas *off-label* para pacientes com COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o artigo contempla 13 de 15 critérios listados. Embora a revisão tenha sido bem conduzida, os autores não apresentaram os artigos que foram excluídos da análise e suas justificativas. Também não mencionam a fonte de financiamento dos estudos incluídos na revisão.

REMDESIVIR

DIRETRIZES CLÍNICAS\ *CANADÁ*

Trata-se de uma diretriz de uso do remdesivir no tratamento da COVID-19 grave baseada em uma metanálise das evidências encontradas em dois ensaios clínicos randomizados (ECRs: Wang *et al* e estudo ACTT-1). Os dois ECRs avaliaram remdesivir versus placebo em pacientes com COVID-19 grave . O estudo de Wang *et al* incluiu 237 pacientes na China, todos com doença grave, dos quais 16,1% estavam gravemente doentes no início do estudo. O estudo ACTT-1 registrou 1063 pacientes em 13 países, na América do Norte, Europa e Ásia. A maioria desses pacientes apresentou doença grave, mas

o estudo também incluiu alguns (11,9%) com doença leve/moderada. Ambos os ensaios avaliaram o remdesivir administrado por via intravenosa na dose de 100 mg por dia, durante 10 dias. Os pacientes de ambos os estudos foram randomizados aproximadamente em 9 a 11 dias após o início dos sintomas e eram predominantemente do sexo masculino (60 a 65%), com idade média entre 58 e 65 anos. Esses dois estudos juntos abordaram desfechos críticos como mortalidade, ventilação mecânica, tempo para melhora clínica, duração da hospitalização e eventos adversos relacionados à administração de medicamentos. Recomendação nº 1 – Os autores sugerem o uso de remdesivir em vez do não uso de remdesivir para o tratamento de pacientes com infecção grave por COVID-19 (recomendação fraca). Esta recomendação foi baseada na evidência de baixa certeza de uma redução modesta no tempo de melhora clínica e nenhum efeito sobre o tempo de hospitalização. Além disso, tem um impacto incerto na sobrevivência. O risco de efeitos adversos com remdesivir parece mínimo (4 em 1063 pacientes randomizados no estudo ACTT, 2 em cada grupo, tiveram eventos adversos graves considerados secundários ao remdesivir ou placebo. Os eventos adversos potenciais associados ao remdesivir incluem hiperglicemia, disfunção hepática e insuficiência renal. A administração de remdesivir deve sempre ser adicional à terapia de suporte. Recomendação nº 2 – Ensaios clínicos randomizados que examinam o remdesivir em pacientes com COVID-19 devem continuar. Embora o painel tenha feito uma recomendação fraca para o remdesivir, a incerteza quanto a qualquer benefício de mortalidade, possível redução no tempo de hospitalização e a magnitude de qualquer benefício no tempo até a melhora clínica só pode ser resolvida com a inclusão contínua nos ECRs que avaliam o remdesivir em comparação com o placebo ou com o tratamento de suporte para pacientes com COVID-19 grave.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AGREE II - Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II* , diretrizes clínicas podem ser avaliadas em seis domínios distintos compostos no total por 23 itens/elementos, classificados de 1 (menor qualidade possível) a 7 (maior qualidade possível). De maneira geral, a diretriz clínica em questão apresentou boa qualidade (Qualidade Geral = 6). A qualidade geral foi definida pela média das pontuações recebidas em cada domínio: 1) Domínio 1 (objetivo e escopo = 5): não apresenta o objetivo de maneira clara, mas tem uma pergunta clínica e população descritas; 2) Domínio 2 (envolvimento dos interessados/stakeholders = 7): a diretriz incluiu a opinião de pacientes recuperados de COVID-19, metodologistas, infectologistas, intensivistas, farmacêuticos e médicos da família e especialistas em saúde pública; 3) Domínio 3 (rigor no desenvolvimento = 7): os autores seguiram todos os itens necessários para o desenvolvimento de uma diretriz de qualidade, relatando processo para busca das evidências, critérios, limitações, métodos (metanálise de ECR), riscos, revisão por pares e revisão externa; 4) Domínio 4 (clareza na apresentação = 4): apesar das evidências utilizadas apresentarem fraca recomendação (GRADE), os autores recomendam o uso. Além disso, não citam claramente outras opções de tratamento, mas descrevem claramente a recomendação com justificativas; 5) Domínio 5 (aplicabilidade = 5): não foram abordados de forma clara e objetiva os facilitadores e barreiras para implementação nem estratégias para uso nos cenários de prática e como poderia ser o monitoramento posterior. Porém, os autores abordaram evidências de custo e acesso aos medicamentos. 6) Domínio 6 (independência editorial = 5): apesar dos autores declararem seus conflitos de interesse, não é possível identificar se opiniões de órgãos ou instituições de financiamento não influenciaram no conteúdo da diretriz.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

TETRACICLINAS

COORTE RETROSPECTIVA\ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores hipotetizaram a aplicação das tetraciclinas como possíveis candidatos terapêuticos para a COVID-19. A eficácia relativa das tetraciclinas em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) permanece indeterminada. Neste estudo retrospectivo de coorte, o objetivo foi avaliar se o uso profilático de minociclina, doxiciclina ou tetraciclina poderia reduzir a necessidade concomitante de suporte ventilatório e a duração da permanência na UTI entre pacientes com SDRA. Realizou-se análise retrospectiva de coorte de 20 anos usando o Registro de Dados de Pacientes da *Partners Healthcare Research* para identificar pacientes diagnosticados com SDRA, que resultou em um total de 37.602 pacientes. A partir desses pacientes, identificou-se um subconjunto de 49, 50 e 24 pacientes que tomaram minociclina, doxiciclina e tetraciclina, respectivamente, dentro de um ano antes do diagnóstico de SDRA. Esses pacientes foram comparados a um conjunto de dados de controle de 49 pacientes diagnosticados com SDRA que não haviam tomado esses antibióticos dentro de um ano após o diagnóstico. O tratamento com minociclina (p = 0,037) ou doxiciclina (p = 0,035) dentro de um ano antes do diagnóstico de SDRA foi associado a uma probabilidade reduzida em 75% de ventilação mecânica durante a internação hospitalar. Da mesma forma, a modelagem de regressão dos efeitos do tratamento indicou que a terapia com minociclina (p = 0,004), doxiciclina (p = 0,04) e tetraciclina (p < 0,001) correspondeu a reduções significativas na duração da ventilação mecânica em pacientes com SDRA. A duração da permanência na UTI para pacientes que receberam minociclina previamente administrada (p = 0,04) ou tetraciclina (p = 0,014) foi significativamente reduzida. Dos três antibióticos estudados, não houve efeito significativo no tempo de administração em comparação ao diagnóstico de SDRA, exceto a doxiciclina. Os autores consideram que os resultados demonstram o potencial das tetraciclinas em proporcionar benefício profilático na redução do suporte ventilatório e na duração da permanência na UTI para pacientes com SDRA. Eles refletiram sobre as implicações para a terapia profilática com tetraciclina em pacientes com SDRA secundária à COVID-19. Como as tetraciclinas são bem toleradas e biodisponíveis por via oral, deve-se considerar a necessidade de realizar ensaios prospectivos randomizados para testar sua eficácia como terapia profilática em pacientes em risco de infecção por SARS-CoV-2 e desenvolvimento de SDRA.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. As limitações do estudo são descritas a seguir: não fica claro no relato se os braços de comparação foram recrutados da mesma população; o tempo de seguimento dos pacientes não foi relatado, portanto não é possível saber se este foi suficiente para a ocorrência dos desfechos. Da mesma forma, não se sabe se houve perdas a esse seguimento nem quais seriam as estratégias dos autores para lidar com dados faltantes.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA\ *SUÉCIA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 87 pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por SARS-CoV-2, internados na UTI. Vinte e nove pacientes receberam tratamento com tocilizumabe (TCZ) e 58 foram tratados com a terapia padrão do hospital (controle). Devido a diferenças entre os grupos, como proporção de homens na amostra, índice de massa corporal e valores de biomarcadores, os autores parearam 22 pacientes de cada coorte, tratamento e controle, dentro de um score de propensão. A diferença entre todas as causas de mortes com 30 dias não foi estatisticamente significante (HR = 0,52, IC 95% 0,19–1,39, p = 0,19). No entanto, os pacientes que receberam TCZ ficaram menos dias sob ventilação, quando comparados aos pacientes do grupo controle (HR 2,83, IC 95% 1,48–5,40, p = 0.002). Tempo de permanência na UTI e tempo de internação foram ambos significativamente mais curtos em pacientes tratados com TCZ. A taxa de infecções bacterianas secundárias graves após o tratamento com TCZ foram comparáveis aos controles. Nenhum evento adverso grave atribuível à intervenção foi registrado. Os autores concluíram que o tratamento com TCZ em pacientes graves com SRAG devido à COVID-19 pode reduzir o tempo de ventilação mecânica e o tempo total de permanência na UTI e no hospital. O tratamento parece ser seguro. Dados de ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar os resultados e estabelecer a causalidade.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não detectaram fatores de confusão no estudo, embora tenham ajustados os dados para melhor comparar os grupos expostos e não expostos. Além disso, o pequeno tamanho amostral é uma importante limitação do estudo.

LOPINAVIR/RITONAVIR E CLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA\ *CHINA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 129 pacientes diagnosticados com COVID-19. Os pacientes foram divididos de acordo com o tratamento recebido: lopinavir/ritonavir (Lop/r) (n = 51), cloroquina (CQ) (n = 19) e tratamento padrão (controle) (n = 59). Os dados demográficos e as características da linha de base foram comparáveis entre os três grupos. No geral, a temperatura de todos os 83 pacientes febris voltou ao normal com um tempo médio de 8 (5–10) dias. No ponto final de observação, a maioria dos pacientes apresentava melhora na tomografia computadorizada (TC) de tórax (82,2%, 106/129) e conversão viral negativa no teste de RT-PCR (83,7%,108/129) com um tempo médio de 15,0 (13,0–19,3) e 23 (15–33,8) dias, respectivamente. A duração mediana da febre foi semelhante entre os três grupos de tratamento: 8 (6,0–11,0) dias no grupo de tratamento padrão, 7,5 (4,8–9,3) dias no grupo LPV/r e 6,0 (4,0–9,0) dias no grupo CQ. O tempo médio do início dos sintomas à melhora da TC do tórax também foi comparável entre os três grupos com 15,5 (11,0 a 20,8) dias no grupo de atendimento padrão, 13,0 (15,0 a 19,0) dias no grupo LPV/r, e 14,0 (12,0–20,0) dias no grupo CQ. A

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

mediana da duração do início dos sintomas até a conversão em negativo do teste de RT-PCR também foi comparável em três grupos com 21,0 (15,0–28,8) dias no grupo de atendimento padrão, 23,0 (17,0–35,5) dias no grupo LPV/r e 16,0 (14,0–41,0) dias no grupo CQ. Os autores concluíram que o tratamento de pacientes não graves com COVID-19 com LPV/r ou CQ parece não acelerar a remissão dos sintomas, melhorar o prognóstico ou encurtar o curso clínico da COVID-19. Também alertam que é necessário um grande ensaio clínico randomizado para fornecer evidências sólidas sobre esses tratamentos.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não detectaram fatores de confusão e/ou métodos para lidar com eles. O tamanho amostral é uma importante limitação do estudo, principalmente no grupo CQ que apresentava tamanho diminuto em relação aos demais grupos.

CICLOOXIGENASE-2 (COX-2)

COORTE RETROSPECTIVA\ *SINGAPURA*

Este estudo teve como objetivo analisar a segurança e potencial eficácia da ciclooxigenase-2 (COX-2) no tratamento da COVID-19 em pacientes de alto risco. Foram incluídos pacientes internados com pneumonia por COVID-19, com idade >= 50 anos. Os desfechos adversos analisados foram uso suplementar de oxigênio, internação em UTI, ventilação mecânica e mortalidade, além disso, foram medidos os níveis de quimiocinas e citocinas inflamatórias. Dos 168 pacientes incluídos, 22 (13,1%) receberam pelo menos uma dose de etoricoxib, 12 receberam 60 mg uma vez ao dia e 10 receberam 90 mg uma vez ao dia (intervalo de 1 a 7 dias IQR: 3–4,25), mediana de início do tratamento no 10º (1 a 19 dias, IQR 6,75–12,25) dia de doença. A mediana de idade da coorte foi de 61 anos (IQR: 55–67,75), 72,6% tinham pelo menos uma comorbidade. O grupo que recebeu tratamento foi significativamente mais jovem e tinha menos comorbidades que o grupo controle, os marcadores laboratoriais não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos. Nenhum paciente do grupo de tratamento necessitou de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, ou de internação em UTI. Outros tratamentos também foram administrados, além dos inibidores da COX-2, incluindo lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina, interferon-beta e remdesivir. Não houve diferenças estatisticamente significativas no uso desses outros tratamentos entre os grupos de tratamento e controle. Resultados adversos (necessidade de suplementação de oxigênio, ventilação mecânica invasiva ou morte) não foram estatisticamente significativos entre os grupos, apesar de terem ocorrido com menor frequência no grupo tratamento. O nível de IL-6 diminuiu após tratamento em 5/6 (83,3%) pacientes tratados em comparação aos 15/28 (53,6%) do grupo controle, $p = 0,025$. Os autores concluíram que o uso de inibidores de COX-2 sugerem benefício clínico, apesar do limitado número de participantes tratados, e que outros estudos devem se aprofundar na investigação desses achados, tais como ensaio clínico prospectivos.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* o estudo atendeu 8 de 11 critérios. As principais limitações foram a interação entre os outros tratamentos e os inibidores da COX-2 na população estudada, e o pequeno tamanho amostral.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA\ SUÉCIA

O objetivo do artigo foi avaliar as características clínicas e os resultados iniciais de uma coorte de 42 pacientes com COVID-19, tratados com tocilizumabe no *Swedish Medical Center em Seattle*, Washington entre os dias 16 de março de 2020 e 17 de abril de 2020. Foram incluídos 41 pacientes não tratados com tocilizumabe. As características demográficas e clínicas dos dois grupos foram acompanhadas por 10 dias e as comparações feitas após 7 e 10 dias após o início do tratamento com tocilizumabe. A idade média dos pacientes tratados com tocilizumabe foi de 68 anos (variação de 25 a 96). O tempo médio desde a hospitalização até o recebimento da terapia com tocilizumabe foi de 4 dias (IQR, 4) e semelhante entre pacientes graves e gravemente enfermos. No momento do uso do tocilizumabe, 21 (50%) pacientes apresentavam a doença em estágio grave e 21 (50%) pacientes apresentavam doença em estágio crítico. A terapia antiviral foi administrada em 21 (50%) pacientes. Vinte e seis (61,9%) pacientes foram internados na UTI, 20 (48%) foram ventilados mecanicamente, 17 (40%) estavam em vasopressores e 2 (5%) em ECMO. O tempo médio de acompanhamento para aqueles que estavam vivos e não receberam alta foi de 19 dias (IQR, 5,5) para pacientes tratados com tocilizumabe e 11 dias (IQR, 12) para controles pareados. Entre os pacientes tratados com tocilizumabe, 7 (16,7%) receberam alta e 9 (21,4%) morreram até o dia 7. Após 10 dias de tratamento, 23 (54,8%) receberam alta, 11 (26,2%) morreram e 8 (19%) permanecem hospitalizados. Entre os pacientes graves tratados com tocilizumabe, 7 (33,3%) receberam alta e 3 (14,2%) morreram. Dez dias depois, 15 (71,4%) pacientes gravemente enfermos receberam alta, 4 (19,0%) faleceram e 2 (9,5%) permaneceram internados. Entre os pacientes críticos, apenas 2 (9,5%) necessitaram de VM após o tocilizumabe. Um paciente (4,8%) foi liberado do ventilador após 3 dias, enquanto o outro (4,8%) morreu após um dia em VM. Entre os pacientes críticos, no dia 7 após o tocilizumabe, nenhum recebeu alta e 6 pacientes (28,5%) morreram. 10 dias depois, 8 (38,1%) receberam alta, 7 (33,3%) faleceram e 6 (28,6%) permaneceram internados. Dos 20 pacientes críticos que necessitaram de VM no momento do uso de tocilizumabe, 12 (60,0%) foram liberados da VM. Dois pacientes que inicialmente necessitaram de ECMO, VM e terapia de substituição renal receberam alta do hospital e não necessitaram de terapia de substituição renal. Entre todos os pacientes controle no dia 7 (17,1%) tiveram alta e 11 (26,8%) morreram. No 10º dia, 10 (24,4%) receberam alta do hospital, 11 (26,8%) faleceram e 20 (48,8%) permanecem hospitalizados no último seguimento. No dia 7, 6 (28,6%) mortes foram registradas e 6 (28,6%) dos pacientes controle foram excluídos por agravamento da doença. No 10º dia, houve 6 (28,6%) óbitos e 8 (38,1%) pacientes com doença em estágio grave haviam recebido alta. No dia 7, nos controles pareados por doenças críticas, 1 (5%) recebeu alta e 5 (25%) pacientes haviam morrido. No 10º dia, 3 (15%) pacientes receberam alta e 6 (30%) pacientes morreram. Os autores concluem que os dados apresentados no artigo sugerem que o tocilizumabe, uma intervenção anticitocina destinada a mitigar a inflamação e a tempestade de citocinas, pode melhorar os resultados para pacientes selecionados com COVID-19. No entanto, eles reforçam a necessidade de um estudo de caso-controle randomizado.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o artigo contempla 9 de 11 critérios. O tempo de acompanhamento dos pacientes é bem curto e os autores não exploram estratégias para lidar com essa limitação. Além disso, os autores mencionam outras limitações do estudo, como o uso concomitante de outras drogas para tratar pacientes com COVID-19, por exemplo, hidroxicloroquina, vitamina C e agentes antivirais, mas da mesma forma, não apresentam alternativas de tratamento e interpretação dos dados para lidar com esse viés. Além disso, de forma mais crítica, os autores não apresentam a dosagem administrada de tocilizumabe e também não deixam claro por quanto tempo a droga foi administrada.

TOCILIZUMABE

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO\ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Trata-se de um ensaio clínico fase 2, aberto não randomizado para avaliar o efeitos de diferentes doses de tocilizumabe em relação à resolução da febre e melhora na concentração de proteína C reativa (PCR) em pacientes hospitalizados com hiperinflamação associada à COVID-19. Foram incluídos adultos hospitalizados com COVID-19, com infiltrado pulmonar, febre, proteína C reativa (PCR) ≥ 40 mg/L e que não necessitassem de ventilação mecânica. As coortes de doses foram estratificadas conforme PCR e fatores de risco epidemiológicos. Os pacientes do grupo A apresentaram PCR ≥ 75 mg/L e pelo menos um fator de risco para mortalidade. Os pacientes do grupo B apresentaram PCR de 40–74 mg/L ou não apresentavam fatores de risco para mortalidade relacionada à COVID-19. Após a atribuição do grupo, os pacientes foram tratados de acordo com o algoritmo de dose baixa de tocilizumabe, integrado aos cuidados clínicos habituais. Os pacientes do grupo A receberam tocilizumabe 200 mg (coorte 1A) ou 120 mg (coorte 2A). Os pacientes do grupo B receberam 80 mg (coorte 1B) ou 40 mg (coorte 2B). Os resultados foram comparados com controles retrospectivos com COVID-19. Estudos avaliando a resposta do anticorpo no hospedeiro foram realizados em paralelo. Um total de 32 pacientes recebeu doses baixas de tocilizumabe. Essa coorte apresentou resolução da febre (75,0% *vs.* 34,2%, $p = 0{,}001$) e declínio da PCR (86,2% *vs.* 14,3%, $p < 0{,}001$) nas 24-48 horas após a administração do medicamento, em comparação com os controles retrospectivos ($n = 41$). As probabilidades de resolução da febre ou declínio da PCR não parecem estar relacionadas à dose neste pequeno estudo ($p = 0{,}80$ e $p = 0{,}10$, respectivamente). No seguimento de 28 dias, 5 (15,6%) pacientes morreram. Para os pacientes que se recuperaram, o tempo médio para recuperação clínica foi de 3 (IQR, 2–5) dias. Superinfecções bacterianas foram relatadas em 5 (15,6%) pacientes. Estudos biológicos paralelos demonstraram que pacientes tratados com tocilizumabe produziram anticorpos anti-SARS-CoV-2 comparáveis aos controles. Os autores concluem que baixas doses de tocilizumabe foram associadas a uma rápida melhora nos parâmetros clínicos e laboratoriais referentes à hiperinflamação em pacientes hospitalizados com COVID-19 e, consideram que os resultados deste estudo fornecem justificativa para um estudo randomizado controlado de tocilizumabe em baixa dose para tratamento de COVID-19.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 6 de 9 critérios foram atendidos. As limitações do estudo foram: os autores utilizaram como controle uma coorte de pacientes retrospectiva e não está claro se os desfechos desse grupo foram mensurados da mesma forma como foram para o grupo tratado. Além disso, os pacientes receberam outros tratamentos que são considerados experimentais para COVID-19 (hidroxicloroquina, azitromicina e lopinavir-ritonavir), gerando incertezas da relação causal entre o tratamento com tocilizumabe e os desfechos encontrados.

FAVIPIRAVIR

RELATO DE CASO\ *JAPÃO*

Trata-se do relato de caso de um homem de 42 anos, diagnosticado com COVID-19, que desenvolveu artrite gotosa aguda durante o tratamento com favipiravir. O paciente se apresentou ao hospital com história de febre, mal-estar geral e falta de ar há uma semana. Ele tinha histórico médico de diabetes tipo 2, hiperlipidemia, hiperuricemia e ataque de gota, e estava em tratamento com benzoato de alogliptina, luseogliflozina, rosuvastatina e febuxostat. Sua hiperuricemia estava bem controlada, sem ataques de gota por mais de um ano. Na admissão, seus sinais vitais foram os seguintes: pressão arterial 114/65 mmHg; frequência cardíaca, 116 bat/min; temperatura corporal, 36,5°C; frequência respiratória, 18 respirações/min; e saturação de oxigênio com 2 L de oxigênio, 95%. Seu nível de ácido úrico era de 6,0 mg/dL. A tomografia computadorizada revelou uma aparência pavimentada difusa em ambos os pulmões. Uma exame de RT-PCR foi realizado, e o paciente apresentou resultado positivo no 3º dia de internação. Neste mesmo dia, foi inciado tratamento com favipiravir (1800 mg 2x/dia, no 1º dia, seguidos de 800 mg 2x/dia nos dias seguintes). Sua febre melhorou e todos os sintomas desapareceram no 5º dia de hospital. Ele recebeu favipiravir por 14 dias. No dia 13º dia de internação, seu nível de ácido úrico subiu para 8,3 md/dL. No dia 15, o paciente sentiu dor na articulação da falange com o 1º metatarso do pé esquerdo. Ele foi diagnosticado clinicamente com artrite gotosa aguda e passou a receber medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). A dor e o inchaço melhoraram no 20º dia de hospital. Posteriormente, o paciente se recuperou e recebeu alta no dia 22 após a admissão hospitalar. Os autores concluíram que o favipiravir pode induzir não apenas hiperuricemia, mas também artrite gotosa aguda. Portanto, alertam que esse medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de gota e naqueles com hiperuricemia, principalmente quando usados em doses mais altas e por uma duração mais longa do que o normal.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* , 6 de 8 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: as características demográficas do paciente foram parcialmente descritas e não há informação sobre possíveis efeitos adversos relacionados ao tratamento com favipiravir recebido pelo paciente.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA

SÉRIE DE CASOS\ *FRANÇA*

A Hidroxicloroquina (HCQ) e a Azitromicina (AZ) tem ganhado atenção especial em diferentes países durante a pandemia de COVID-19. Mesmo que a eficácia dessa combinação ainda esteja sob avaliação, alguns prescritores começaram a usá-la amplamente. Como um dos efeitos adversos do uso desta combinação é o prolongamento do intervalo QT, os autores deste artigo trouxeram uma série de casos de pacientes com COVID-19, e que receberam esse tratamento. Eles analisaram os eletrocardiogramas (ECGs) de 50 pacientes internados em um hospital parisiense e que receberam a combinação de HCQ (600 mg/dia por 10 dias) e AZ (500 mg/dia no dia 1 e 250 mg/dia do dia 2 ao dia 5). Os autores informam, ainda, que o tratamento seria interrompido se houvesse um aumento do QTc de 60 ms em comparação com o valor basal ou quando o intervalo QTc fosse superior a 500 ms. Ademais, os ECGs de doze derivações foram registrados, para cada paciente, antes do tratamento, 3 e 5 dias após o tratamento e no dia da alta. Os autores também fizeram uma avaliação sobre possíveis interações medicamentosas, principalmente aquelas que podem prolongar o intervalo QT. Os resultados da análise dos prontuários médicos dos pacientes demonstrou que a idade mediana entre eles foi de 68 anos (IQR: 53–81 anos), e cerca de 44% reportaram histórico de doenças cardiovasculares, 36% realizavam tratamento para hipertensão e 16% para diabetes. À admissão, 54% dos pacientes apresentavam lesões pulmonares ao exame de Tomografia Computadorizada (TC). O intervalo QTc médio foi de 408 ms (IQR, 343–478 ms) na linha de base e aumentou até 437 ms (IQR, 380–500 ms) no dia 3 e para 456 ms (IQR, 397–518 ms) no dia 5. O intervalo médio QTc no dia 0, dia 3 e dia 5 foram 403, 430 e 460 ms, respectivamente. Trinta e oito pacientes (76%) apresentaram modificações de curto prazo da duração do intervalo QTc (ou seja, > 30 ms). A descontinuação prematura da HCQ + AZ, devido aos critérios pré definidos, foi decidida em 6 pacientes (12%), dos quais 5 obtiveram a normalização do intervalo QT após dois dias de descontinuação e 1 manteve-se estável (QTc = 500 ms). Concluindo, os pesquisadores afirmam que o tratamento de curta duração com a combinação de HCQ e AZ modifica o intervalo QTc. No entanto, em pacientes internados com COVID-19, não foi observada nenhuma consequência clinicamente relevante dessas modificações transitórias.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series* , 5 de 10 critérios foram atendidos. As seguintes limitações foram encontradas no artigo: os critérios de inclusão não foram bem descritos; os dados demográficos dos pacientes (com exceção da idade, sexo, histórico de doenças cardiovasculares e outras doenças crônicas) não foram reportados, impossibilitando a comparação deste grupo populacional com outros de outros estudos. Ademais, outras informações clínicas relevantes dos pacientes não foram mencionadas: o acompanhamento dos pacientes após a intervenção foi feito somente até o momento da alta hospitalar; os autores não realizaram análise estatística dos dados. Assim como os autores mencionaram, o estudo possui diversas limitações, como o número limitado de pacientes, estudo monocêntrico, e falta de acompanhamento dos pacientes após a alta. Ademais, eles concluem que é prematuro considerar a HCQ + AZ como uma opção validada para tratar pacientes com COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

VITAMINA D

ARTIGO DE OPINIÃO\ *REINO UNIDO*

Neste artigo de opinião, o autor defende o uso da vitamina D para tratamento da COVID-19. Menciona um estudo *in silico* que examinou quatro bibliotecas de compostos quanto à atividade antiviral e relatou um efeito inibitório do metabólito ativo da vitamina D nas células epiteliais nasais humanas infectadas com SARS-CoV-2. Segue comentando a respeito de estudos ecológicos, correlacionando valores séricos de vitamina D com incidência e gravidade da COVID-19, porém os dados disponíveis até o momento são escassos e conflitantes. Por fim, mencionam que há alguns estudos registrados atualmente, porém devem ser avaliados com cautela, visto que o efeito da suplementação vitamínica pode ter um efeito protetor e não de tratamento, pois medicamentos anti-inflamatórios podem mascarar o efeito benéfico que uma suplementação prévia poderia oferecer. Posto isso, sugerem que, além do benefícios trazidos à saúde de ossos e músculos, pode ser que uma suplementação diária de vitamina D também reduza o impacto da COVID-19 em populações onde a deficiência de vitamina D é predominante; não há nada a perder com sua implementação, e potencialmente muito a ganhar.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 4 de 6 critérios foram contemplados. Como limitações, deve-se apontar que não está claro se os autores são experts sobre o assunto e os interesses da população à qual a terapia se destina não é o ponto central do artigo.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

ARTIGO DE OPINIÃO\ *ITÁLIA*

Este artigo é uma carta ao Editor sobre os benefícios do uso de hidroxicloroquina (HCQ) com ou sem azitromicina (HCQ + AZ) observados no estudo de Arshad *et al.* e dos autores da carta, em um estudo realizado na Itália. Dos 539 pacientes incluídos no estudo da Itália, 174 evoluíram para óbito. Esta coorte foi dividida em três grupos com início de tratamento 1 dia após a admissão, um grupo recebeu apenas HCQ (*n* = 197) com 27% de óbitos, outro HCQ + AZ (*n* = 94) com 23% de óbitos, e um grupo controle que não recebeu outros ou nenhum tratamento (*n* = 92, sendo que 10 receberam antivirais lopinavir ou darunavir, 1 teicoplanin, 12 imunomoduladores ou corticoesteroides, 23 heparina e 46 permaneceram sem tratamento) com 51% de óbitos. O uso de ventilação mecânica foi de 4,3% no grupo HCQ, 14,2% no grupo HCQ + AZ, e 26,1% no grupo controle. Os autores concluíram que após ajuste das variáveis confundidoras (idade, sexo e comorbidade) a HCQ + AZ foi associada com 66% de redução do risco de óbito quando comparada ao grupo controle, além de larga efetividade da HCQ em pacientes menos graves e que estes resultados são similares aos do estudo de Arshad *et al.* Os autores apontaram ainda que as limitações do estudo realizado nos EUA não se aplicam ao estudo da Itália, pois alguns fatores de confusão foram considerados na análise, especialmente a exclusão de pessoas que receberam outros medicamentos que poderiam ter influenciado o efeito da HCQ se

usados em combinação, apesar de admitirem que alguma confusão residual possa ter permanecido, como por exemplo, pessoas com doença cardiovascular eram mais frequentes entre os controles e, por isso, mais propensas a receber ventilação mecânica. No entanto, este seria um viés conservador na opinião dos autores. Outro aspecto ressaltado na carta, é que os resultados destas coortes (EUA e Itália) diferem dos achados de dois grandes ensaios randomizados (Horby e WHO/Solidarity). Por fim, eles sugerem que seja realizada uma metanálise robusta sobe a HCQ.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, o estudo atendeu 4 de 6 critérios. É importante ressaltar que alguns elementos necessários para analisar o ponto de vista defendido pelos autores não estão em material suplementar do estudo. Como por exemplo, uma tabela descritiva com as características dos três grupos. Apesar disso, alguns fatores confundidores foram controlados pelos autores na análise. Outro aspecto importante, é que apesar dos resultados apresentados terem sido positivos, este tipo de artigo não produz evidências robustas para tomada de decisão, e como destacado pelos autores, diferem de resultados de ensaios clínicos randomizados sobre a HCQ e AZ, e por isso carecem de metanálise e outras avaliações para reforçar a recomendação da terapia.

TOCILIZUMABE, ETOPOSÍDEO, RUXOLITINIBE, TROCA PLASMÁTICA TERAPÊUTICA

ARTIGO DE OPINIÃO\ *CHINA*

Diversos estudos têm reportado as características clínicas e os achados laboratoriais de pacientes com COVID-19. De acordo com esses estudos, além da lesão pulmonar, também foram observados danos em outros órgãos, incluindo fígado, rim, coração e sistema hemopoiético, em alguns pacientes, sugerindo a presença de inflamação sistêmica. Ademais, fora observado a elevação de várias citocinas pró-inflamatórias em pacientes infectados com SARS-CoV-2, sugerindo a existência da síndrome da tempestade ou liberação de citocinas (CRS) em uma proporção razoável de indivíduos. Com base nas evidências de pacientes com síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG), o uso de corticosteroides não proporcionou um benefício de sobrevivência, logo, faz-se necessário a busca de outros medicamentos que não sejam corticosteroides. Baseado neste contexto, os autores propõem possíveis tratamentos para a COVID-19 relacionada à tempestade de citocinas. Em um estudo anterior, o anticorpo anti-IL-6 tocilizumabe foi eficaz no controle da CRS em pacientes tratados para leucemia ou linfomas (taxa de resposta: 53–69%). Ademais, os autores mencionam o uso do tocilizumabe em pacientes com COVID-19. Mazzoni e colaboradores verificaram que a elevação dos níveis séricos de IL-6 estava associada ao comprometimento da atividade citotóxica em pacientes com COVID-19, e o uso de tocilizumabe restaurou o potencial citotóxico das células NK. Alguns estudos envolvendo também o uso *off-label* de tocilizumabe demonstraram a eficácia potencial desse medicamento no tratamento de COVID-19. Outro medicamento que pode ser considerado para tratar a tempestade de citocinas é o etoposídeo, usado para esgotar monócitos e suprimir a

liberação de citocinas na linfohistiocitose hemofagocítica (HLH). Entretanto, nenhum estudo usando este medicamento em pacientes com COVID-19 foi reportado. Além desses, os autores mencionam outro possível medicamento para o tratamento da CRS: o inibidor de JAK1/2-ruxolitinibe. Um estudo prospectivo e randomizado demonstrou a eficácia promissora do ruxolitinibe no tratamento da COVID-19 grave. Neste estudo, o grupo ruxolitinibe mostrou uma diminuição significativa dos níveis de 7 citocinas em comparação com o grupo controle, sugerindo que o ruxolitinibe suprime a CRS em pacientes com COVID-19 grave. Além desses medicamentos, os pesquisadores reforçam que o uso de troca plasmática terapêutica também pode ser benéfico. Em um estudo preliminar, a troca plasmática terapêutica reduziu o nível plasmático de IL-6 e melhorou o status de oxigenação em pacientes com COVID-19 grave que apresentavam SRAG. Apesar das recomendações feitas, os autores concluem que são necessários mais ensaios clínicos randomizados para avaliar se esses tratamentos podem reduzir a mortalidade de pacientes com COVID-19.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion* , 5 de 6 critérios foram atendidos. Em avaliação crítica do artigo, foram encontradas as seguintes limitações: os poucos estudos citados pelos autores não são ensaios clínicos randomizados; o uso do medicamento etoposídeo não foi relatado em pacientes com COVID-19; as recomendações foram feitas baseadas em estudos preliminares.

TOCILIZUMABE

REVISÃO NARRATIVA\ *PAQUISTÃO E ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

As crescentes taxas de mortalidade da COVID-19 criaram uma necessidade urgente de uma estratégia terapêutica melhor e mais eficaz. Desta forma, no presente artigo, os autores fazem uma pequena revisão narrativa sobre o uso do Tocilizumabe para tratamento da COVID-19. Diversos dados de admissões em UTI dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 tem revelado o aparecimento da síndrome da tempestade ou liberação de citocinas (CRS). Isso apoia ainda mais a sugestão de que as células imunes inflamatórias pulmonares desempenham um papel importante na fisiopatologia da COVID-19. Diante disso, várias estratégias terapêuticas direcionadas a essa atividade de citocinas tem sido testadas. O tocilizumabe, um inibidor do receptor de IL-6, é um desses medicamentos. Um grupo de pesquisadores chineses realizaram um ensaio clinico com 21 pacientes com COVID-19 em estado grave e investigaram o uso de tocilizumabe como terapia potencial como adjuvante ao tratamento padrão, conforme o Protocolo de Diagnóstico e Tratamento para COVID- 19 (China). Os resultados mostraram que os pacientes tratados com tocilizumabe tiveram uma queda no número de picos de febre, além de melhorar a função respiratória geral. Dos 21 pacientes em consideração, 20 receberam alta dentro de 2 semanas após a terapia com tocilizumabe. Outro estudo de Pan Luo e colaboradores demonstraram a eficácia de doses repetidas de tocilizumabe sobre a administração de glicocorticoides em pacientes críticos. Esse estudo também concluiu que uma dose única de tocilizumabe pode beneficiar pacientes com elevações de IL-6 acima de dez vezes a faixa normal. Segundo os autores, a recomendação do protocolo chinês para o uso de tocilizumabe é a presença

de opacidades pulmonares bilaterais extensas com um nível elevado de IL-6, na dose recomendada de 400 mg em 100 ml de solução salina 0,9% normal, com um tempo de infusão de pelo menos 1 h. Entretanto, um máximo de duas doses, cada uma limitada a 800 mg, foi recomendada, principalmente devido ao efeito adverso do tocilizumube de causar reativação da tuberculose em pacientes com infecção latente. Além disso, os autores ressaltam que dada a escassez de ensaios clínicos sobre farmacoterapias para COVID-19, os prescritores precisam ter cuidado com os efeitos adversos relacionados ao tocilizumabe, e também realizar um monitoramento cuidadoso dos pacientes.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Esta revisão tem como ponto forte incluir evidências sobre o uso do tocilizumabe em pacientes graves com COVID-19. No entanto, a ausência de uma pergunta estruturada com os critérios de inclusão e exclusão de artigos dificultam a análise de possíveis vieses de seleção dos estudos. Ademais, os autores basearam suas recomendações em poucos estudos, com tamanhos amostrais reduzidos, e ensaios clínicos não randomizados. Assim, tornam-se necessários estudos controlados maiores para explorar ainda mais a eficácia e segurança do tocilizumabe, tanto isoladamente quanto em combinação com o tratamento padrão para COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Lee K H, Yoon S, Jeong G H, *et al.* **Efficacy of Corticosteroids in Patients with SARS, MERS and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis.** J. Clin. Med. 2020, 9, 2392; doi:10.3390/jcm9082392
2. Mayayo-Vicente S, Rodriguez Salvanés F, Gallego-Arenas A, Sánchez-Gómez LM, Ruiz-López M, Sierra García B, *et al.* **Tratamiento farmacológico en tiempos de incertidumbre: uso de la hidroxicloroquina/cloroquina en el tratamiento de COVID-19.** Semergen. 2020 Jul 11;S1138-3593(20)30224-0. doi: 10.1016/j.semerg.2020.06.016.
3. Putman, M.**, Chock, Y.P.E.,** Tam, H., Kim, A.H., Sattui, S.E., Berenbaum, F., Danila, M.I., Korsten, P., Sanchez-Alvarez, C., Sparks, J.A., Coates, L.C., Palmerlee, C., Peirce, A., Jayatilleke, A., Johnson, S.R., Kilian, A., Liew, J., Prokop, L.J., Murad, M.H., Grainger, R., Wallace, Z.S., Duarte-García, A. and (2020), Antirheumatic Disease Therapies for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Arthritis Rheumatol. Accepted Author Manuscript. doi:10.1002/art.41469
4. Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, Leo Y-S, Appiah JA, Agoritsas T, *et al.* **Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline.** BMJ [Internet]. 2020 Jul 30;370:m2924. Available from: http://www.bmj.com/content/370/bmj.m2924.abstract
5. Byrne JD, Shakur R, Collins J, Becker SL, Young CC, Boyce H, *et al.* **Prophylaxis with tetracyclines in ARDS: Potential therapy for COVID-19-induced ARDS?** medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.07.22.20154542. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/07/28/2020.07.22.20154542.abstract
6. Eimer J, Vesterbacka J, Svensson AK, *et al.* **Tocilizumab shortens time on mechanical ventilation and length of hospital stay in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study.** JIM (2020) Doi: https://doi.org/10.1111/joim.13162
7. Gao G, Wang A, Wang S, *et al.* **A retrospective evaluation on the efficacy of Lopinavir/ritonavir and chloroquine to treat non-severe COVID-19 patients.** JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes Publish Ahead of Print. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002452
8. Ong SWX, Tan WYT, Chan Y-H, Fong S-W, Renia L, Ng LF, *et al.* **Safety and potential efficacy of cyclooxygenase-2 inhibitors in coronavirus disease 2019.** Clin Transl Immunol. 2020;9(7):e1159.
9. Patel K, Gooley TA, *et al.* **Use of the IL-6R Antagonist Tocilizumab in Hospitalized COVID-19 Patients, 2020.** Journal of Internal Medicine [Internet]. 3 de agosto de 2020 [citado 4 de agosto de 2020]. doi:10.1111/JOIM.13163
10. Strohbehn GW, Heiss BL, Rouhani SJ, Trujillo JA, Yu J, Kacew AJ, *et al.* **COVIDOSE: Low-dose tocilizumab in the treatment of Covid-19.** medRxiv. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1101/2020.07.20.20157503
11. Hase R, Kurata R, Ishida K, *et al.* **Acute Gouty Arthritis During Favipiravir Treatment for Coronavirus Disease 2019: A Case Report, Intern Med Advance Publication DOI: 10.2169/internalmedicine.5377-20**
12. Voisin O, Lorc'h E, Mahé A *et al.* **Acute QT Interval Modifications During Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment in the Context of COVID-19 Infection.** Mayo Clin Proc. August 2020;95(8):1696-1700 n. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.005
13. Martineau AR, Forouhi NG. **Vitamin D for COVID-19: a case to answer?** The Lancet: Diabetes and Endocrinology, Published online, August 3, 2020 doi: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30268-0

14. d'Arminio Monforte A, Tavelli A, Bai F, Marchetti G, Cozzi-Lepri A. **Effectiveness of Hydroxychloroquine in COVID-19 disease: A done and dusted situation?** Int J Infect Dis [Internet]. 29 de julho de 2020; doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.056 . Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7388856/.
15. Miao Y, Fan L and Li JY. **Potential Treatments for COVID-19 Related Cytokine Storm - Beyond Corticosteroids.** Frontier in Immunology (2020). doi: 10.3389/fimmu.2020.01445.
16. Nasim S, Hashmi S, Kumar S *et al.* **Tocilizumab for COVID-19: a real 'miracle drug'?.** Infectious Diseases, 2020. https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1780307
17. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 86: busca realizada em 4 de agosto de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04498325/ EUA	Produto biológico	NT-I7, uma interleucina-7 de ação prolongada	Placebo	Ainda não recrutando	04/08/2020	Washington University School of Medicine; NeoImmune Tech
2	NCT04495933/ Austrália	Vacina	Vacina contra sclamp SARS-CoV-2 adjuvada por MF59 5mcg; 15mcg; 45mcg	Placebo	Recrutando	03/08/2020	The University of Queensland; Syneos Health; Coalition of Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)
3	NCT04497987/ EUA	Produto biológico	LY3819253 (anticorpo humano que tem como alvo a proteína spike SARS-CoV-2)	Placebo	Ainda não recrutando	04/08/2020	Eli Lilly and Company; National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); AbCellera Biologics Inc.
4	NCT04497298/ Bélgica e França	Vacina	Duas administrações candidatas a vacina COVID-19 (TMV-083)- Dose baixa e dose alta	Placebo	Ainda não recrutando	04/08/2020	Institut Pasteur; Themis Bioscience GmbH; Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)
5	NCT04497948/ EUA	Antineoplásico	Acalabrutinib	Sem comparador	Ainda não recrutando	04/08/2020	AstraZeneca; Acerta Pharma B.V.
6	NCT04497324/ Peru	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	04/08/2020	Universidad Peruana Cayetano Heredia
7	NCT04498273/ EUA	Anticoagulante	Apixaban 2.5 MG; Apixaban 5MG; Aspirina	Placebo	Ainda não recrutando	04/08/2020	Frank C Sciurba; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); University of Pittsburgh
8	NCT04498377/ País não declarado	Produto biológico	F-652 (Proteína de fusão IL-22)	Placebo	Ainda não recrutando	04/08/2020	Generon (Shanghai) Corporation Ltd.
9	NCT04498247/ País não declarado	Vacina	V591 (Vacina para COVID-19)	Placebo	Ainda não recrutando	04/08/2020	Merck Sharp & Dohme Corp.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
10	NCT04497649/ Egito	Antiviral	Sofosbuvir e Ribavirina; Sofosbuvir e Daklatasuvir; Sofosbuvir e Ledipasvir	Tratamento padrão	Recrutando	04/08/2020	Tanta University
11	NCT04495816/ EUA	Suplemento de dieta	Omega-3	Placebo	Recrutando	03/08/2020	Icahn School of Medicine at Mount Sinai
12	NCT04496245/ Australia	Imunomodulador	Broncho-Vaxom (lisado bacteriano)	Controle na lista de espera	Ainda não recrutando	03/08/2020	The University of Queensland|Griffith University; The Prince Charles Hospital; Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia; Telethon Kids Institute; Queensland Children's Hospital, Australia
13	NCT04497519/ Holanda	Antimalárico	Hidroxicloroquina inalada	Sem comparador	Recrutando	04/08/2020	University Medical Center Groningen

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás- IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study- The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study- Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro- IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul- UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda- EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará- PROPESQ/UFC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.